

02P 18150



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Übersetzung der  
europäischen Patentschrift

⑤① Int. Cl. 5:  
A 61 K 9/54

⑧⑦ EP 0 239 361 B1

⑩ DE 37 82 840 T 2

②① Deutsches Aktenzeichen: 37.82.840.1  
⑧⑥ Europäisches Aktenzeichen: 87.302.518.3  
⑧⑥ Europäischer Anmeldetag: 24. 3. 87  
⑧⑦ Erstveröffentlichung durch das EPA: 30. 9. 87  
⑧⑦ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 2. 12. 92  
④⑦ Veröffentlichungstag im Patentblatt: 1. 4. 93

DE 37 82 840 T 2

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①  
27.03.86 US 844676 24.02.87 US 17988

⑦③ Patentinhaber:  
Kinaform Technology, Inc., Dayton, Ohio, US

⑦④ Vertreter:  
Weber, D., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Seiffert, K.,  
Dipl.-Phys.; Lieke, W., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.,  
Pat.-Anwälte, 6200 Wiesbaden

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:  
BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, NL, SE

⑦⑦ Erfinder:  
Massmann, Brent D., Columbus, OH 43202, US;  
Eichel, Herman J., Columbus, OH 43220, US

⑤④ Arzneimittel mit verzögerter Freigabe.

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 37 82 840 T 2

Anmeldung No. 87 302 518

Anmelder: KINAFORM TECHNOLOGY, Inc.

---

## ARZNEIMITTEL MIT VERZÖGERTER FREIGABE

---

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Arzneimittel mit verzögerter Freigabe und auf das Verfahren zur Herstellung derselben, und insbesondere auf ein feinkörniges, wasserlösliches Medikament wie z.B. Aspirin, mit einer doppelwandigen Umhüllung für eine verzögerte und gleichmäßige Freigabe des Medikaments. Ein solches doppelwandig umhülltes Arzneimittel kann ein unbeschichtetes Medikament und/oder einwandig umhülltes Medikament kombiniert aufweisen, um so ein verbessertes anhaltend verzögerndes Freigabesystem zu erzielen.

Es ist bekannt, daß die maximale Wirkungszeit bei vielen Arzneimitteln, insbesondere bei denen, die ein wasserlösliches Medikament enthalten, wie zum Beispiel Aspirin, infolge biologischer Modifikation und/oder Ausscheiden der medizinischen Zusätze im Körper, nur wenige Stunden beträgt. Folglich muß in Abständen des öfteren eine dosierte Verabreichung erfolgen, um eine Langzeit-Schmerzlinderung zu erzielen. Darüberhinaus löst sich normalerweise das Aspirin im Magen durch die Magensäfte leicht auf, wodurch die gesamte Dosierung unmittelbar direkt in die Blutbahn gelangt. Als Folge des biologischen Abbaus tritt eine konstante Verringerung des Aspirinspiegels im Blutkreislauf ein, so daß hier nur eine geringe oder überhaupt keine Schmerzlinderung am Ende der Periode zwischen den Verabreichungen eintritt. Daraus ergibt sich, daß die Schmerzlinderung zwischen den Verabreichungen entsprechend den Spitzen- und Tiefstwerten des Aspirinspiegels im Blut schwankt.

Es wurden viele Versuche unternommen, Arzneimittel mit einer zeitverzögerter Freigabe zu entwickeln, die einen konstanteren Spiegel des Medikaments im Blut über mehrere Stunden anhaltend ermöglicht.

Eine generelle Annäherung wurde mit in Mikrokapseln eingeschlossenem Aspirin erreicht, zum Beispiel mit einem Kapsel-Wandungsmaterial, welches eine langsamere Auflösungsrate als freies Aspirin hat. Diese frühe diesbezügliche Arbeit fand ihren Niederschlag in den

U.S. Patenten 3,155,590, 3,341,416, 3,488,418 und 3,531,418. Diese Patente, neben anderen, offenbaren Dispergierungs-Partikel des Aspirins in einer heißen, Äthylzellulose enthaltenden Zyklohexan-Lösung, und danach Einleiten eines Phasentrennung induzierenden Mittels, wie zum Beispiel Butylkautschuk oder Polyäthylen. Nach Abkühlung werden die Aspirin-Partikel dann mit Äthylzellulose überzogen. Diese mit einem Überzug versehenen Partikel werden danach tablettenbildenden Arzneimittelträgern beigemischt und zu Tabletten in der der Dosierung entsprechenden Größe geformt. Wenn diese Tabletten verabreicht oder eingenommen sind, zersetzen sie sich rapid und dispergieren damit die einzelnen Partikel des verkapselten Aspirins im Magen. Die Magensäfte dringen langsam durch die Kapselumbüllung, lösen das Aspirin auf, wodurch das aufgelöste Aspirin sich langsam verteilt oder durch die Umhüllung sickert und in den Körper dringt. Obwohl der daraus resultierende Blutspiegelgehalt auf einer messbaren Größe gehalten werden kann, verbreitet sich dennoch das Aspirin im Körper schnell genug, so daß ein anfänglicher hoher Blutspiegelgehalt sehr schnell innerhalb weniger Stunden abnimmt. Diese Auflösungs-Eigenschaften ergeben eine unerwünschte Blut-Aspirin-Konzentration versus den Zeitkurven.

In erster Linie ist die zum Erreichen therapeutischer Wirkung benötigte Zeit nach der Verabreichung oder Einnahme für zeitlich-reguliert freigegebenes Aspirin länger als für freies Aspirin. Aus diesem Grunde wurde vorgeschlagen, daß freies Aspirin mit beschichteten oder umhüllten Aspirin-Partikeln tablettiert wird. Siehe hierzu zum Beispiel das US Patent 3,115,441, welches das Mischen von Aspirin-Partikeln, welche eine Anzahl Überzüge oder Beschichtungen aufweisen, mit unbeschichteten Aspirin, sowie das Tablettieren offenbart, derart, daß die beschichteten Partikel im unbeschichteten Aspirin eingeschlossen sind. Die nach diesem Verfahren hergestellten Tabletten haben den Vorteil der unmittelbaren Erleichterung, da das freie Aspirin (welches die Anfangsdosierung einschließt) sich unmittelbar nach dem Einnehmen oder Verabreichen auflöst. Wie jedoch auch mit den anderen vorhergehend diskutierten Arzneimitteln, löst sich die Tablette sehr schnell im Magen auf.

Auch das U.S. Patent 4,025,613 von Guy offenbart eine mehrschichtige oder -lagige Tablette. Eine Lage enthält mit Zellulose-Azetatphthalat beschichtetes Aspirin, und die andere Lage ist ein freies Aspi-

rin. Wie im U.S. Patent 4,520,009 von Dunn angemerkt, erweisen sich die durch das Verfahren von Guy hergestellten Aspirin-Tabletten bezüglich der Freigabe-Eigenschaften in vitro nützlich, jedoch treten hier Schwierigkeiten in der Verarbeitung während des Produktionsablaufs auf. Dunn merkt dazu an, daß eine Verbesserung darin zu sehen sei, in dem augenscheinlich die Herstellung in großen Partien dies vereinfachen würde. In Dunn wird eine Beimischung von Aspirin, mikrokristalliner Zellulose, Zelluloseazetatphthalat, einem Weichmacher, Maisstärke und einem Schmiermittel in Tablettenform verpreßt. Es erfolgt also an sich keine Mikroverkapselung in Dunn, und demzufolge sollten die Vorteile der mikroverkapselten Partikel den Vorzug vor Erleichterung in der Aufbereitung oder Herstellung haben.

Wie bereits obig erwähnt, nimmt mit mikroverkapselten Partikeln die Auflösungsgeschwindigkeit schnell ab, und die Blut-Aspirinkonzentration muß nach 2 bis 3 Stunden das therapeutische Niveau wesentlich überschreiten, um eine adequate Aspirinkonzentration nach 8 Stunden aufrechtzuerhalten. Daraus resultierend wurden Anstrengungen unternommen, die Auflösungsgeschwindigkeit zu regulieren, d.h. den zeitlichen Ablauf der verzögerten Arzneimittelfreigabe zu steuern. So ist zum Beispiel aus dem U.S. Patent No. 3,492,397 von Peters zu entnehmen, daß die Auflösungsgeschwindigkeit dadurch gesteuert werden kann, in dem das Wachs/Äthylzellulose-Verhältnis der aufgetragenen Spritzbeschichtung regulierend verändert wird. Auch aus den U.S. Patenten No. 4,205,050 und 3,488,418 ist zu entnehmen, daß die Auflösungsgeschwindigkeit durch eine Veränderung der Schichtdicke gesteuert werden kann.

Ein anderes Verfahren zur Herstellung einer verkapselten pharmazeutischen Zusammensetzung ist in der veröffentlichten Europäischen Patentanmeldung No. 77,956, offengelegt 4. Mai 1983, beschrieben. Die EPO-Druckschrift No. 77,956 offenbart die Verwendung von Mikrokapselformen, die ein mit einem Überzug versehenes Kernmaterial, wie pharmazeutische Zusammensetzungen und Nahrungsmittel, enthalten. Dieser Überzug wird durch Dispergieren dieses Kernmaterials in eine Lösung, die Äthylzellulose als überzugformendes Material enthält, aufgetragen. Eine Phasentrennung der Äthylzellulose von der Dispersion des Kernmaterials wird durch Kühlung der Dispersion ausgeführt. Während dieser Abkühlung wird ein enterisches Polymermaterial in die Äthylzellulose-Wandung des Überzugs durch Beimischen des enterischen Po-

lymermaterials durch Rühren eingebracht, wobei diese Äthylzellulose immer noch im "Gel"-Zustand ist. Das so zugesetzte enterische Polymermaterial dringt in die Wandung des Überzugs ein und dispergiert in dieser. Wenn diese Mikrokapseln verabreicht werden, erfolgt die Freigabe der aktiven Zusammensetzung generell nicht im Magen, sondern, das enterische Polymermaterial wird erst im Darmtrakt leicht aufgelöst, wodurch die Mikrokapseln porös werden. Die Porosität der Mikrokapseln fördert die rapide Freigabe der aktiven Verbindung in den Darmtrakt.

Ein ähnlicher Weg ist in der japanischen Patentveröffentlichung No. No. 12,614/81, offengelegt am 23. März 1981, aufgezeigt. Diese japanische Druckschrift No. 12614/81 offenbart eine enterische Zusammensetzung als Schutzbeschichtung, die sich nicht sofort in acidischen Magensäften auflöst, sondern sehr schnell (innerhalb von Minuten) in den in den Därmen vorhandenen Wasserstoffexponenten (pH). Der enterische Überzug ist eine wässrige Dispersion von, zum Beispiel, Hydroxypropyl-Methylzellulosephthalat, einem Gelierungsmittel wie Glycerindiazetat, und Hydroxypropyl-Methylzellulose. Hinzuweisen ist auch auf die japanische Patentveröffentlichung No. 11687/81, offengelegt am 16. März 1981, in der Hydroxypropyl-Methylzellulosephthalat als eine enterischer Überzug zur Verwendung kommt.

Die in den EPO- und japanischen Druckschriften beschriebenen Systeme sind grundlegend "verzögerte" Freigabe-Mechanismen. Hier ist eine Verzögerung, d.h., Verhinderung der Freigabe des Medikaments im Magenbereich beabsichtigt. Wenn jedoch das mit einem Überzug versehene Medikament den Darm erreicht, wird das Medikament rapid freigegeben. Hier ist also keine gehemmt verzögerte Freigabe vorgesehen.

Die Druckschrift FR-A-2287216 offenbart einen verzögerte Freigabe-Ansatz für ein Medikament, wie zum Beispiel Aspirin, bestehend aus Kapseln, die das Medikament in zwei verschiedenen Formen enthalten, nämlich in einer mikroverkapselten Form und in einer mikropulverisierten Form mit einer Partikelgröße von 40 bis 200  $\mu\text{m}$ .

Die Druckschriften FR-A-2184902 und GB-A-1436714 offenbaren ein medizinisches Präparat, dessen aktiver Bestandteil ein Eisen- oder Kalium-Verbindung ist, und zwar in Form von kleinen Pillen mit einer magensäurebeständigen Hülle oder Beschichtung, die generell auf Zel-

luloseverbindungen basiert. Eine, als Beispiel angeführte, Zusammensetzung gibt 15% des aktiven Bestandteils in einer Stunde bei einem gastrischen pH-Wert und 80% in einer Stunde bei einem pH-Wert von 6.5 frei.

Es verbleibt somit der Bedarf für ein anhaltend verzögertes Freigabesystem, das initial therapeutische Dosierungen des Arzneimittels ermöglicht; die Abgabe eines weiteren Bruchteils des Arzneimittels verzögert, um Überkonzentrationen nach 2 bis 3 Stunden zu eliminieren, und dann die Abgabe dieses Bruchteils verzögert aufrechterhält um adequate Arzneimittelspiegel für 8 oder mehr Stunden zu ermöglichen.

Gemäß einer ersten Ausführungsform der Erfindung ist ein verzögernd freigebendes pharmazeutisches Präparat vorgesehen, zusammengesetzt aus einer Mischung von a) einem unbeschichteten oder einwandigen wasserlöslichen Medikament, und b) Mikrokapseln eines doppelwandig umhüllten Arzneimittels, bestehend aus einem Kern des Medikaments in feinkörniger Form, wobei dieser feinkörnige Kern mit einer mikrokapselförmigen, die Freigabe steuernden inneren Umhüllung in einem Gewichtsverhältnis des Medikaments zur Umhüllung von 2:1 bis 20:1 beschichtet ist, und diese die innere Wandung bildende freigabesteuernde mikrokapselförmige Umhüllung eine ist, die sich nicht sogleich in den Därmen auflöst oder sofort dispergiert, sondern die Freigabe des Medikaments durch die mikrokapselförmige Umhüllung hindurch ermöglicht, und wobei die die Umhüllung des Medikaments bildende innere Wandung mit einem eine äußere Wandung bildenden enterischen Überzug in einem Gewichtsverhältnis der inneren Wandung zur äußeren Wandung von 4:1 bis 12:1 versehen ist, und die die äußere Wandung enterische Umhüllung eine ist, die sich nicht sogleich im Magen auflöst oder dispergiert, sondern sich erst in den Därmen auflöst oder dispergiert, wobei das doppelwandig umhüllte Arzneimittel das Kern-Medikament in einer adequaten Dosis über einen Zeitraum von 8 und mehr Stunden langsam in den Därmen freigibt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform dieser Erfindung ist ein verzögernd freigebendes Arzneimittel vorgesehen, bestehend aus Mikrokapseln eines doppelwandig beschichteten oder überzogenen Medikaments mit einem Kern aus einem wasserlöslichen Medikament in feinkörniger

Form, einer die innere Wandung bildenden mikrokapselförmigen Steuerbeschichtung, ausgewählt von Äthylzellulose, Hydroxypropylzellulose, Carboxymethylzellulose, und Mischungen derselben, aufgetragen auf den feinkörnigen Kern des Medikaments in einem Gewichtsverhältnis des Medikaments zur die innere Wandung bildenden mikrokapselförmigen Steuerbeschichtung von 2:1 bis 20:1, und einer die äußere Wandung bildenden enterischen Umhüllung oder Beschichtung, aufgetragen auf die innere Wandung oder Umhüllung des Medikaments, ausgewählt von Zelluloseazetatphthalat, Schellack, Wachs und Phthalate oder Phthalsäureester von filmbildenden Polymerisaten, aufgetragen in einem Gewichtsverhältnis des mit der inneren Wandung beschichteten Medikaments zu der die äußere Wandung bildenden enterischen Beschichtung von 4:1 bis 12:1, wodurch das doppelwandig beschichtete Arzneimittel langsam das Kern-Medikament in einer adäquaten Dosis über einen Zeitraum von 8 und mehr Stunden in den Därmen freigibt.

Durch enterisch beschichtete Mikrokapseln ist die Freigabe in den Magen weitgehend gehemmt und die Abgabe des Medikaments im wesentlichen verzögert, bis die derart beschichtete Mikrokapsel in die Därme gelangt. Das Verzögern der Abgabe eines Teils des Medikaments erlaubt das Einbringen eines unbeschichteten oder einwandigen überzogenen Medikaments in ein pharmazeutisches Präparat zur Reduzierung der Zeit, erforderlich zum Erreichen ein wirksames therapeutisches Niveau. Das unbeschichtete Medikament löst sich rapid im Magen auf und tritt schnell in die Blutbahn ein. Das einwandig umhüllte Element beginnt sich im Magen aufzulösen und tritt in die Blutbahn in einer gesteuerten Weise. In den Därmen löst sich der die äußere Wandung bildende enterische Film, Membran oder Matrix auf oder dispergiert in der Darmflüssigkeit. Die innere mikrokapselförmige Steuerbeschichtung, Film, Membran oder Matrix löst sich in den Därmen jedoch nicht sofort auf oder dispergiert. Das Medikament wird vielmehr in einer verstärkten gesteuerten Art und Weise durch die die innere Wandung bildende steuernde Beschichtung, den Film, die Membran oder auch Matrix hindurch ab- oder freigegeben. Überkonzentrationen des Medikaments werden auf einem Minimum gehalten und eine gleichmäßige Langzeitabgabe des Medikaments ist gewährleistet.

Die die innere Wandung bildende mikrokapselförmige steuernde Be-

schichtung ist vorzugsweise ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Äthylzellulose, Hydroxypropylzellulose und Carboxymethylzellulose. Besonders bevorzugt ist hier Äthylzellulose. Die Äthylzellulose ist eine übliche mikrokapselförmige Umhüllung, die nicht sofort im Magen oder Darm aufgelöst oder dispergiert wird, jedoch die Freigabe des wasserlöslichen Medikaments durch die Kapselwandung erlaubt.

Die die äußere Wandung bildende enterische Beschichtung oder Hülle ist vorzugsweise eine aus Zelluloseazetatphthalat. Zelluloseazetatphthalat ist auch als Beschichtungsmaterial bekannt. Eine die äußere Wandung bildende enterische Beschichtung aus Zelluloseazetatphthalat verhindert weitestgehend die Freigabe des Kernmedikaments bei einem pH-Wert von 1.1, wie er im Magen vorgefunden wird. Zelluloseazetatphthalat löst sich jedoch bei einem pH-Wert von 7.5 auf, wie er im Darm vorgefunden wird, und erlaubt so die Medikamentfreigabe. Andere enterische Beschichtungen können auch vorgesehen vorgesehen werden, solange diese nicht durch die Magensäfte im Magen aufgelöst oder dispergiert werden, sondern im wesentlichen nur in der Darmflüssigkeit des Darmes. Zum Beispiel sind dies Hydroxypropylmethylzellulosephthalat, Polyvinylazetatphthalat, Hydroxyäthyl-Äthylzellulosephthalat, Zelluloseazetat-Tetrahydrophthalat, Akrylharz, Schellack, Wachs, oder andere filmbildende Materialien, welche sich im Darm auflösen oder dispergieren, jedoch im Magen intakt bleiben, und so sich als mögliche Alternativen anbieten.

Das Kern-Medikament sollte eines sein, welches angemessen wasserlöslich ist, so daß es langsam durch die die innere Wandung bildende mikrokapselförmige steuernde Beschichtung hindurch in den Darm ab- oder freigegeben werden kann. Bevorzugt ist hier Aspirin, Acetaminophen, Dextramorphin, Disopyramidphosphat und Fluoresmid. Andere verwendbare wasserlösliche Medikamente umfassen die verschiedenen Vitamine, Mineralstoffe, antibiotische und andere schmerzlin-

dernden Mittel.

Das wasserlösliche Medikament ist vorzugsweise mikroverkapselt in feinkörniger Form durch eine Koazervierung, durch Spritzbeschichtung oder ein anderes Verfahren, bevor die die äußere Wandung ausbildende enterische Beschichtung aufgebracht wird, und zwar in ei-



nen Gewichtsverhältnis der Kernmedikamentphase zu der inneren Wandungsphase von 2:1 bis 20:1. Die die äußere Wandung ausbildende enterische Beschichtung wird auch durch eine Koazervierung, durch eine Spritzbeschichtung oder ein anderes Verfahren aufgebracht. Das Gewichtsverhältnis der mikroverkapselten Kernmedikamentphase zu der enterischen Beschichtungsphase ist hier 4:1 bis 12:1, und vorzugsweise zirka 4:1 bis 8:1. Das daraus sich ergebende doppelwandig umhüllte Medikament hat höchst wünschenswerte Freigabekinetiken. In dieser Form gibt das doppelwandige umhüllte Medikament keine signifikanten Mengen des Medikaments im Magen frei. Die die äußere Wandung ausbildende enterische Beschichtung oder Hülle wird jedoch in den Därmen aufgelöst oder dispergiert. Da die die innere Wandung bildende mikroverkapselte steuernde Beschichtung oder Hülle unverseht bleibt, wird das Medikament langsam und gleichmäßig in die Därme abgegeben.

Das doppelwandig beschichtete oder umhüllte Medikament kann auch mit anderen Fraktionen von Medikamenten mit freier und/oder zeitlich verzögerter Ab- oder Freigabe gemischt werden. Die Mischung kann in Kapseln oder Tabletten zusammen mit anderen an sich üblichen Ingridienzien, wie Binde-, Füll-, Schmiermitteln etc. eingebracht werden. In dieser Form wird das Medikament unmittelbar im Magen freigegeben. Das doppelwandige Arzneimittel gibt das Medikament nicht im Magen frei, sondern im Darmbereich, das Medikament wird hier langsam und gleichmäßig vom doppelwandigen Bereich der Mischung durch den vorhergehend beschriebenen Mechanismus abgegeben. Diese Mischung ist folglich für eine unmittelbare als auch verzögerte Freigabe des Medikaments vorgesehen.

Für das Optimum verzögerter Freigabe eines pharmazeutischen Präparats in Form von Aspirin mit einer für 8 Stunden anhaltend verzögerten Freigabe sind, wie ermittelt, zum Beispiel vorzusehen, 400-600 mg unbeschichtetes Aspirin und 400-600 mg Aspirin mit Zelluloseazetatphthalat im Gewichtsverhältnis 6:1 verkapselt in Äthylzellulose Mikrokapseln im Gewichtsverhältnis von 8:1. Eine 975 mg Mischung der Wirkstoffe dieses Ansatzes erzeugt eine konstante Blut-Aspirin-Konzentration versus Zeitkurve, die schnell ein therapeutisches Niveau erreicht, die zu keinem Zeitpunkt eine Überkonzentration des Blutes verursacht, und die für 8 Stunden das therapeutische Niveau aufrechterhält.

Allgemein liegt das bevorzugte schmerzlindernde therapeutische Niveau des Aspirins im Blutkreislauf zwischen zirka 20 und 45 mg/l. Über 45 mg/l Aspirin haben nach derzeitigem Wissensstand keine zusätzliche schmerzlindernde Wirkung. Es besteht vielmehr ein zunehmendes Risiko von Toxizität, zusammenhängend mit höheren Aspirinkonzentrationen im Blut.

Normales Aspirin mit zeitverzögerter Freigabe (tablettierte Äthylzellulose-mikroverkapselte Aspirin-Partikel), welche 1300 mg Aspirin enthalten, können ein therapeutisches Niveau (d.h., über zirka 20 mg/l) für 8 Stunden aufrechterhalten, jedoch resultiert dies in einer Aspirinkonzentration weit über dem therapeutischen Niveau 2 bis 3 Stunden nach Verabreichung oder Einnahme der Tabletten. Im Vergleich macht die um 25% reduzierte Dosierung, unter Aufrechterhaltung der therapeutischen Aspirin-Blutkonzentrationen, das anhaltend verzögernde Präparat der vorliegenden Erfindung therapeutisch und/oder wirtschaftlich attraktiv.

1300 mg einer Mischung, mit 325-425 mg unbeschichteten Aspirins und 875-975 mg in einem Gewichtsverhältnis von 6:1 mit Zelluloseazetatphthalat verkapselt in einem Gewichtsverhältnis 8:1 in Äthylzellulose-Mikrokapseln ergeben einen Aspirin-Ansatz mit verzögerter Freigabe von 12 Stunden, und dies mit Blut-Asspirin-Spitzenkonzentrationen wesentlich geringer als die Blut-Asspirin-Spitzenkonzentration des Aspirins von Bayer mit zeitverzögerter Freigabe, wobei dennoch die therapeutischen Blut-Asspirinkonzentrationen 12 Stunden nach Verabreichung oder Einnahme aufrechterhalten werden.

Mit der vorliegenden Erfindung wird ermöglicht, ein Arzneimittel mit anhaltend verzögerter Freigabe vorzusehen, welches eine angestrebte Freigabekinetik aufweist, und damit einen besseren therapeutischen Index hat und/oder wirtschaftlicher herzustellen ist. Das doppelwandig beschichtete Medikament kann entweder allein oder kombiniert mit anderen Fraktionen freier und/oder zeitverzögerter Medikamente als anhaltend freigabeverzögertes Medikament.

Das bevorzugte doppelwandig beschichtete Medikament der vorliegenden Erfindung ist ein feinkörniges Aspirin-Kernmedikament, mikroverkapselt mit einer die innere Wandung ausbildenden, aus Äthylzellulo-

seazetatphthalat bestehenden mikrokapselförmigen freigabesteuernden Beschichtung und einer aus Zelluloseazetatphthalat bestehenden die äußere Wandung ausbildenden enterischen Beschichtung. Das bevorzugte 8-Stunden freigabeverzögerte Arzneimittel ist eine Mischung dieses doppelwandig beschichteten Aspirins und unbeschichteten Aspirinpartikeln, mit einem Optimum-Ansatz von 480 mg unbeschichteten Aspirins und 495 mg Aspirin in einem Gewichtsverhältnis von 6:1 mit Zelluloseazetatphthalat verkapselt in Äthylzellulose-Mikrokapseln in einem Gewichtsverhältnis von 12:1.

Das bevorzugte freigabeverzögerte pharmazeutische Präparat für das über 12 Stunden anhaltend freigabeverzögerte Aspirin ist eine Mischung von 325-425 mg unverkapselten Aspirins und 875-975 mg Zelluloseazetatphthalat in einem Gewichtsverhältnis von 6:1 verkapselt in Äthylzellulose-Mikrokapseln in einem Gewichtsverhältnis von 6:1.

Beispiele andere wasserlöslicher Medikamente, die als ein Kernmedikament verwendet werden können, sind bevorzugt Acetaminophen, Furosemid, Disopyramidphosphat und Dextromethorphan. Zusätzlich zu diesen Klassen wasserlöslicher Medikamente können andere auch verwendet werden. Zum Beispiel Vitamine, mineralische Stoffe, Antibiotika, und andere schmerzstillende Mittel können ebenfalls als Kern-Medikament Verwendung finden. Solange das Medikament eine ausreichend Wasserlöslichkeit besitzt, um die Ab- oder Freigabe in die Därme durch die die innere Wandung bildende mikrokapselförmige Beschichtung zu gewährleisten, sollte es granuliert sein oder zu Granulat verarbeitet sein, und wenn es dazu noch für das Auftragen einer doppelwandigen Struktur nach der Erfindung auf das granuliertete Medikament geeignet ist, so ist es verwendbar.

Andere für die die innere Wandung bildende mikrokapselförmige freigabesteuernde Beschichtung bevorzugte Materialien sind Hydroxypropylzellulose und Carboxymethylzellulose. Wie bereits erwähnt, sollte die die innere Wandung bildende mikrokapselförmige freigabesteuernde Beschichtung eine sein, welche sich nicht sofort auflöst oder dispergiert, weder im Magen noch in den Därmen. Diese muß jedoch so beschaffen sein, daß die Darmflüssigkeit durch die Kapselwandung zu dem wasserlöslichen Kernmedikament eindringen kann, und dieses sich dann langsam ausbreitet oder durch die Kapselwandung hindurch austritt. Es sollte auch ein Material sein, welches vorzugsweise durch

Koazervierung, Spritzbeschichtung oder auch andere Verfahren auf das feinkörnige Medikament aufgetragen werden kann. Eine Äthylzellulose-Kapselwandung, appliziert in einer Zyklohexanlösung und koazerviert durch Einbringen eines die Phasentrennung induzierenden Mittels (wie gelehrt in den U.S. Patenten No. 3,155,590; 3,341,416 und 3,488,418 neben anderen) wird hier besonders bevorzugt.

Zelluloseazetatphthalat ist hier die bevorzugte die äußere Wandung ausbildende enterische Beschichtung, da sie mittels eines Beschichtungsverfahrens (wie Spritzbeschichtung) oder durch ein Koazervierungsverfahren aufgetragen werden kann. Zelluloseazetatphthalat ist auch besonders bevorzugt, da es nicht sofort sich auflöst oder dispergiert bei einem niedrigen pH-Wert (um 1.1) der Magensäfte im Magenbereich. Es verbleibt verhältnismäßig ungelöst über zwei Stunden unter diesen Bedingungen. Und dann, bei dem höheren pH-Wert (um 7.5) der Flüssigkeiten im Darmbereich löst sich Zelluloseazetatphthalat auf oder dispergiert. Andere Materialien, die für diesen Zweck verwendet werden können sind Akrylharz, Schellack, Wachs, und phthalate oder polyphthalate Ester filmbildender Polymerisate, wie die, welche bereits erwähnt wurden.

In einem Koazervierungs-Verfahren kann Zelluloseazetatphthalat auf das bereits verkapselte Kernmedikament aufgetragen werden, in dem den mit Äthylzellulose verkapselten Partikeln Zelluloseazetatphthalat zugesetzt wird, aufgelöst vorzugsweise in einem Puffer mit einem pH-Wert über 5.5, wie z.B. einer 1%igen wässrigen Lösung des Dinatriumhydrogenphosphats ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ). Ein die Phasentrennung induzierendes Mittel, vorzugsweise eine 10-40%ige wässrige Lösung eines löslichen Salzes, wie z.B. Natriumsulfat, wird hier zur Koazervierung des Zelluloseazetatphthalats verwendet, welches die die äußere Wandung ausbildende enterische Beschichtung bildet. Der bevorzugte Härter für die aus Zelluloseazetatphthalat bestehende äußere Wandung ist Essigsäure ( $\text{HOAc}$ ), obwohl auch andere anorganische oder organische Säuren mit niedrigem Molekulargewicht dafür zur Verwendung kommen können. Die Type und die Menge des die Phasentrennung induzierenden Mittels und Härters ist eine Funktion der Menge des Zelluloseazetatphthalats und des pH-Wertes und der Stärke des Puffers. Folglich ist es Aufgabe, ein die Phasentrennung induzierendes Mittel zuzusetzen, um die Koazervierung zu bewirken. Folgend dieser

Koazervierung werden die mit Zelluloseazetatphthalat verkapselten Äthylzellulose-Mikrokapseln gehärtet durch Reduzierung des pH-Werts auf unter zirka 5.5, vorzugsweise auf unter zirka 4.0 pH. Anschließend können die doppelwandigen Mikrokapseln gewaschen und getrocknet werden. Das Koazervierungs-Verfahren ist ähnlich dem von Merkle und Spieser im J. Pharm. Sci., 62:1444 (1973).

Das Gewichtsverhältnis des verkapselten Kern-Medikaments zur enterischen Beschichtung ist von 4:1 bis 12:1. Dieses Verhältnis bestimmt die Dicke der außenwandigen enterischen Beschichtung. Das Gewichtsverhältnis des Kern-Medikaments zur die innere Wandung bildenden mikrokapselförmigen Beschichtung beträgt 2:1 bis 20:1. Die nachfolgende Tabelle I zeigt dies auf, als auch den Grad, bis zu welchem die enterische Beschichtung die Auflösung oder Dispergierung in Magensäften verhindert.

TABELLE I A  
pH 1.1 HCl/NaCl - Puffer  
4:1 CELLULOSEAZETATPHTHALAT-GEWICHTSVERHÄLTNIS

GEWICHTSVERHÄLTNIS ÄTHYLZELLULOSE	ZEITABLAUF nach	AUFGELOST in %
16:1	1 Stunde	< 10%
12:1	1 Stunde	< 10%
8:1	1 Stunde	< 10%
16:1	2 Stunden	< 10%
12:1	2 Stunden	< 10%
8:1	2 Stunden	< 10%

TABELLE I B  
pH 7.5 Phosphat/NaOH - Puffer  
4:1 CELLULOSEAZETATPHTHALAT-GEWICHTSVERHÄLTNIS

GEWICHTSVERHÄLTNIS ÄTHYLZELLULOS	ZEITABLAUF nach	AUFGELÖST in %
16:1	1 Stunde	60%
12:1	1 Stunde	25%
8:1	1 Stunde	10%
16:1	2 Stunden	75%
12:1	2 Stunden	50%
8:1	2 Stunden	15%
16:1	3 Stunden	90%
12:1	3 Stunden	70%
8:1	3 Stunden	20%
16:1	4 Stunden	95%
12:1	4 Stunden	80%
8:1	4 Stunden	25%

Die Auflösungs-Untersuchungen in den Tabellen I wurden mit einem doppelwändig beschichteten Aspirin durchgeführt, mit einer inneren Wandung aus Äthylzellulose und mit einer äußeren Wandung aus Zelluloseazetatphthalat. Diese Versuche wurden nach dem USP XX BASKET-Verfahren durchgeführt. In jedem Durchgang wurde eine 750 mg-Probe in den Korb gegeben und mit 50 U/min. in einem 1-Liter 3-halsigen Rundbodenkolben, der einen Puffer nach Tabelle IA bei 37° C enthielt, rotiert. Nach 2 Stunden wurde der Korb vom Kolben entfernt, und in einen zweiten Kolben gegeben, der einen Puffer nach Tabelle IB enthielt, und mit 50 U/min. weitere 4 Stunden rotiert.

Der Puffer der Tabelle IA hat einen pH-Wert der Magensäure, und der Puffer nach Tabelle IB den pH-Wert der Darmflüssigkeit. Die die Auflösung betreffende Verfahrensweise kann auch unter Verwendung simulierter verdauungsfördernder Flüssigkeiten durchgeführt werden, wie sie in USP XX beschrieben sind. In diesem Fall wird simulierte Magenflüssigkeit durch einen Puffer mit einem pH-Wert von 1.1 ersetzt, und simulierte Darmflüssigkeit durch einen Puffer mit einem pH-Wert von 7.5. Die Verwendung der verdauungsför-

denden Flüssigkeit ist zu bevorzugen, wenn Enzyme die Auflösung beeinflussen, und sie ist erforderlich, wenn die Beschichtung Lipoid-Polymerisate oder andere enzymatisch-abbaubare Substanzen enthält. Keine dieser Konditionen existieren jedoch in den Untersuchungen oder Tests der Tabelle I (oder der nachfolgenden Tabelle II), und demzufolge beeinflusst das Ausführen der Dissolution-Tests (Auflösungen) in simulierten verdauungsfördernden Flüssigkeiten nicht signifikant die Auflösungsgeschwindigkeiten des doppelwandig beschichteten Medikaments der vorliegenden Erfindung.

Das gleiche in der Tabelle I angewendete Korb-Auflösungsverfahren kommt in den Untersuchungen der nachfolgenden Tabelle II zur Verwendung. Diese Durchgänge wurden mit (A) zeitlich verzögert freigebenden Aspirin von Bayer, (B) Äthylzellulose-mikroverkapselten Aspirinkapseln in einem Gewichtsverhältnis von 16:1, und (C) doppelwandig beschichteten Aspirin mit einer inneren Äthylzellulosewandung in einem Gewichtsverhältnis von 12:1, und einer äußeren Zelluloseazetatphthalat-Wandung in einem Gewichtsverhältnis von 4:1 durchgeführt.

TABELLE II A  
pH 1.1 HCl/NaCl - Puffer

DURCHLAUF	ZEITABLAUF nach	AUFGELÖST in %
A	1 Stunde	40%
B	1 Stunde	20%
C	1 Stunde	< 10%
A	2 Stunden	60%
B	2 Stunden	35%
C	2 Stunden	< 10%

TABELLE II B  
pH 7.5 Phosphat/NaOH - Puffer

DURCHLAUF	ZEITABLAUF nach	AUFGELOST in %
A	1 Stunde	90%
B	1 Stunde	65%
C	1 Stunde	30%
A	2 Stunden	100%
B	2 Stunden	80%
C	2 Stunden	50%
A	3 Stunden	100%
B	3 Stunden	85%
C	3 Stunden	65%
A	4 Stunden	100%
B	4 Stunden	90%
C	4 Stunden	85%

Die Tabelle II zeigt, daß das doppelwandig beschichtete Medikament der vorliegenden Erfindung (Durchlauf C) wirksam die Auflösung (und Medikament-Freigabe) verzögert, bis der Korb in einem pH 7.5 Puffer plaziert wird, und auch dann erfolgt die Auflösung langsam und konstant. Auf der anderen Seite geben die Durchläufe A und B das Aspirin bei einem pH-Wert von 1.1 verhältnismäßig schnell frei, und es ist kurz nach der Einleitung in den pH 7.5 -Puffer nahezu vollständig aufgelöst. Auch hier wiederum beeinflussen die Auflösungsuntersuchungen in simulierten verdauungsfördernder Flüssigkeit in keiner Weise signifikant die Auflösungsgeschwindigkeiten in einem der hier aufgeführten Durchläufe A, B oder C. Das bevorzugte doppelwandig beschichtete Medikament und die pharmazeutischen Präparate mit anhaltend verzögerter Freigabe können aufbereitet werden, wie es aus den folgenden Beispielen ersichtlich (die hierin verwendeten Firmenzeichnungen oder Markennamen sind als solche bestätigt).

#### BEISPIEL 1

Ein zwölf-Stunden verzögert freigebendes pharmazeutisches Präparat unter Verwendung der doppelwandigen Beschichtung der vorliegenden Erfindung wurde wie folgt aufbereitet.



14.25 g Äthylzellulose, 48-49.5% äthoxiliert, Viskosität 100 (Dow Ethocel Premium) und 9.5 g. Polyäthylen (Kodak Epolene C-10) wurden 600 ml Zyklohexan zugesetzt. Die Mischung wurde für 20 Minuten unter Rühren refluxiert zu einer Lösung. 214 g Aspirin, USP No. 40 Korn (Dow), wurden der Lösung zugesetzt und die Mischung in 20 Minuten auf 20°C abgekühlt. Die Mischung wurde dann gefiltert und der Filterkuchen gewaschen mit 500 ml Zyklohexan. Die daraus resultierenden Aspirin-Äthylzellulose-Mikrokapseln wurden getrocknet durch dreimaliges Sieben durch ein 20-mesh Sieb.

72 g der Aspirin-Äthylzellulose-Mikrokapseln wurden einer rührbewegten Lösung von 12 g Zelluloseazetatphthalat (Eastman C.A.F) und 4.5 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  in 585 g Wasser bei 40°C zugesetzt. Während der Rührbewegung wurde 420 g wässriges Natriumsalz über 4.5 Minuten Dauer zugesetzt. Die die äußere Wandung bildende enterische Beschichtung wurde durch unmittelbare Zuführung von 90 ml 20%iger Essigsäure fixiert. Die daraus resultierenden doppelwandigen Mikrokapseln wurden gefiltert, gewaschen mit 750 ml 2%iger Essigsäure und dann getrocknet für 20 Minuten in einem Wirbelschichttrockner bei 25°C. Der Aspiringehalt wurde mit 77.4% ermittelt. Das obog beschriebene Prozedieren produziert in einem Gewichtsverhältnis von 6:1 Zelluloseazetatphthalat verkapselt im Gewichtsverhältnis von 8:1 in Äthylzellulose-Aspirinkapseln. Das Gewichtsverhältnis wird durch die bei der Aufbereitung der Mikrokapseln zur Verwendung kommenden Mengen des Polymerisats und Medikaments bestimmt. Folglich ergeben 114 g Aspirin verkapselt mit 14.25 g Äthylzellulose als Material für die innere Wandung ein Gewichtsverhältnis von 114 zu 14.25 oder 8 zu 1. Gleicherweise ergeben 72 g Aspirin-Äthylzellulose-Mikrokapseln verkapselt mit 12 g Zelluloseazetatphthalat ein Gewichtsverhältnis von 72 zu 12 oder 6:1.

38.00 g des doppelwandigen Mikrokapsel-Aspirins wurden mit 11.92 g USP Aspirin-Pulver (J.J.Baker) vermischt. Gelatine-kapseln der Größe 00 wurden mit der Mischung gefüllt, enthaltend dann 433 mg Aspirin, 125 mg davon war freies Aspirin und 308 mg war in der Doppelwandung verkapseltes Aspirin. Klinische Untersuchungen wurden mit zwei Kapseln der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung durchgeführt. Die zwei Kapseln zusammen enthielten 867 mg Aspirin (250 g freies Aspirin und 617 mg des doppelwandig verkapselten Aspirins). Die Vergleichsprüfungen wurden mit 1300 mg Aspirin von Bayer mit

zeitgesteuerter Freigabe in einer sechs Subjekte umfassenden Übergangsstudie durchgeführt. Aus den Daten der Tabellen III A und III B ist zu ersehen, daß der die doppelwandigen Mikrokapseln enthaltende Ansatz und freies Aspirin fast konstante Blutsalazylat-Konzentrationen ergeben.

TABELLE III A  
867 mg unbeschichtetes Aspirin/doppelwandig  
beschichtete Aspirin-Mischung

ZEITABLAUF nach	BLUT ASA KONZENTRATION (in mg/l)
1 Stunde	18
2 Stunden	19
3 Stunden	21
4 Stunden	21
5 Stunden	19
6 Stunden	21
7 Stunden	19
8 Stunden	17
9 Stunden	16
10 Stunden	15
11 Stunden	15
12 Stunden	15
13 Stunden	14
14 Stunden	13
15 Stunden	12
16 Stunden	11

TABELLE III B  
1300 mg Bayer, Aethylzellulose beschichtetes Aspirin  
zeitgesteuerter Freigabe

ZEITABLAUF nach	BLUT ASA KONZENTRATION (in mg/l)
1 Stunde	34
2 Stunden	57
3 Stunden	68
4 Stunden	80
5 Stunden	86
6 Stunden	77
7 Stunden	67
8 Stunden	57
9 Stunden	54
10 Stunden	51
11 Stunden	46
12 Stunden	41
13 Stunden	37
14 Stunden	32
15 Stunden	28
16 Stunden	24

Das Bayer Aspirin mit zeitgesteuerter Freigabe zeigte große Schwankungen in den Blutsalicylat-Konzentrationen, ergab hohe Spitzenkonzentrationen und sättigte den Körper-Salicylat-Eliminierungsmechanismus hohe Salicylatkonzentrationen aufrecht zu erhalten.

#### BEISPIEL 2

25.00 g doppelwandige Mikrokapseln vom Beispiel 1 wurden mit 18.76 g pulverisierten Aspirin gemischt, und Gelatine-kapseln wurden mit 375 mg dieser Mischung gefüllt, die folglich dann 325 mg enthielten, wovon 160 mg freies Aspirin und 165 mg doppelwandig verkapseltes Aspirin der vorliegenden Erfindung war. Die klinischen Untersuchungen wurden mit 975 mg Aspirin (drei 375 mg-Kapseln mit zusammen 480

mg freiem Aspirin u. 495 mg doppelwandig mikroverkapselten Aspirin) und mit 975 mg Bayer Regular Aspirin durchgeführt. Wie aus den Tabellen IV-A und IV-B ersichtlich, ergab der Ansatz mit verzögerter Freigabe mehr konstante Blut-Salizylat-Konzentrationen als reines oder freies Aspirin, welches nur Spitzenwerte im Blut von etwa der Hälfte des freien Aspirins hervorrief.

TABELLE IV A  
975 mg unbeschichtetes Aspirin/doppelwandige  
Beschichtung Aspirin-Mischung

ZEITABLAUF nach	BLUT ASA KONZENTRATION (in mg/l)
1 Stunde	30
2 Stunden	34
3 Stunden	34
4 Stunden	31
5 Stunden	29
6 Stunden	25
8 Stunden	18
10 Stunden	14
12 Stunden	13

TABELLE IV B  
975 mg Regular Bayer Aspirin

ZEITABLAUF nach	BLUT ASA KONZENTRATION (in mg/l)
1 Stunde	63
2 Stunden	68
3 Stunden	62
4 Stunden	56
5 Stunden	51
6 Stunden	42
8 Stunden	26
10 Stunden	16
12 Stunden	7

### BEISPIEL 3

Eine Lösung wurde mit 200 ml Wasser, 30 ml Polyäthylenglykol 400, 2 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> und 4 g Polyvinylazetatphthalat (Canada Packers) aufbereitet. Der pH-Wert wurde auf 4.85 mit 0.1 N HCl berichtigt. Danach wurden 16 g Aspirin-Äthylzellulose-Mikrokapseln in einem Gewichtsverhältnis von 8:1 gemäß dem Verfahren des Beispiels 1 aufbereitet und der Lösung bei 55°C zugesetzt. 200 g 30%-igen wässerigen Natriumsulfats wurden dann über eine Dauer von 4 Minuten zugesetzt.

Eine Silika-Dispersion wurde danach auf folgende Weise aufbereitet. Eine Mischung von 2 g Aerosil R972 wasserabweisendes Silikarpulver (Degussa, Teterboro N.J.) und 10 Tropfen 2%-iges Naccanol in Wasser (Stepan, Northfield, Illinois) wurden in 300 ml Wasser dispergiert, und der pH-Wert auf 3.0 mit 0.1 N HCl abgesenkt.

Die Silika-Dispersion (bei 25°C) wurde der Mischung zugesetzt, die die Mikrokapseln enthielt. Der pH-Wert wurde weiter auf 2.75 reduziert, und die Mischung auf 25°C abgekühlt. Die Mikrokapseln wurden gefiltert, gewaschen mit 500 ml Wasser angesäuert auf einem pH-Wert von 2.75 mit 0.1 N HCl, und getrocknet in einem Wirbelschichttrockner.

Es wurde das gleiche Korb-Auflösungsverfahren in Verbindung mit den Daten der Tabellen I-A und I-B zur Prüfung der Polyvinylazetatphthalat-beschichteten Kapseln dieses Beispiels verwendet. Die Daten der Untersuchungen der Polyvinylazetatphthalat-Kapseln gehen aus den Tabellen V-A und V-B hervor. Die Tabelle V-A zeigt, daß die Polyvinylazetatphthalat-Außenwandung die Auflösung (und Medikament-Freigabe) im pH 1.1-Puffer ausschließt. Wie bereits obig angemerkt, simuliert der 1.1-Puffer die Bedingungen im Magen.

TABELLE V A  
pH 1.1 HCl/NaCl-Puffer  
AUSSERE MIT POLYVINYLAZETATPHTHALAT MIKROVERKAPSELTE WANDUNG

ZEITABLAUF nach	AUFLÖSUNG in %
1 Stunde	1
2 Stunden	2

**TABELLE V B**  
**pH 7.5 Phosphat-Puffer**  
**AUSSERE MIT POLYVINYLAZETAT MIKROVERKAPSELTE WANDUNG**

<b>ZEITABLAUF</b> <b>nach</b>	<b>AUFLÖSUNG</b> <b>in %</b>
1 Stunde	26
2 Stunden	44
4 Stunden	68

**BEISPIEL 4**

Furosemid-Äthylzellulose-Mikrokapseln in einem Gewichtsverhältnis von 2:1 wurden durch Phasentrennung der Äthylzellulose von Zyklhexan-enthaltenden Polyäthylen aufbereitet. Eine zweite Mikrokapselwandung aus Zelluloseazetatphthalat durch das im Beispiel 1 beschriebene Koazervierungs-Verfahren aufgetragen.

Das gleiche Korb-Auflösungsverfahren wurde angewendet, um so Daten wie in den Tabellen I-A und I-B in den nachfolgenden Tabellen VI-A und VI-B zu verwenden. Die Tabelle VI-A zeigt, daß die doppelwandigen Mikrokapseln keine irgendwie wesentliche Menge Furosemid bei einem pH-Puffer von 1.1 freigeben. Die Tabelle VI-B zeigt, daß die langsame Auflösung des Medikaments mit einem pH-Puffer von 7.5 erreicht wird.

**TABELLE VI A**  
**pH 1.1 HCl/NaCl-Puffer**  
**FUROSEMIDE DOPPELWANDIG MIKROVERKAPSELTES MEDIKAMENT**

<b>ZEITABLAUF</b> <b>nach</b>	<b>AUFLÖSUNG</b> <b>in %</b>
1 Stunde	< 1
2 Stunden	< 1

TABELLE VI B  
pH 7.5-Puffer  
FUROSEMIDE DOPPELWANDIG MIKROVERKAPSELTES MEDIKAMENT

ZEITABLAUF nach	AUFLÖSUNG in %
1 Stunde	47
2 Stunden	62
4 Stunden	76
6 Stunden	82

Die Tabelle VII-A zeigt eine computer-vorausberechnete Blut-Furosemid-Konzentration versus Zeitkurve für 80 mg Furosemid. Tabelle VII-B zeigt eine computer-vorausberechnete Blutkonzentration versus Zeitkurve für einen Ansatz zur verzögerten Freigabe, bestehend aus 20 mg freiem Furosemide und 60 mg des Furosemide in doppelwandigen Mikrokapseln des Beispiels 4. Das freie Furosemide erreicht eine hohe Spitzen-Konzentration nach einer Stunde, danach fällt es rapide ab. Der verzögerte Freigabe-Ansatz hält generell eine konsistente Blut-Furosemide-Konzentration aufrecht.

TABELLE VII A  
80 mg freies Furosemide  
VORAUSSBERECHNETE BLUT-FUROSEMIDE KONZENTRATION

ZEITABLAUF nach	FUROSEMIDE-KONZENTRATION in mg/l
1 Stunde	2.2 mg/l
2 Stunden	1.3 mg/l
3 Stunden	0.6 mg/l
4 Stunden	0.3 mg/l
6 Stunden	0.1 mg/l
8 Stunden	0.1 mg/l

TABELLE VII B  
80 mg verzögerte Freigabe  
VORAUSBERECHNETE BLUT-FUROSEMIDE-KONZENTRATION  
ZEITABLAUF                      FUROSEMIDE-KONZENTRATION  
nach                                      in mg/l

1 Stunde	0.6 mg/l
2 Stunden	0.4 mg/l
3 Stunden	0.7 mg/l
4 Stunden	0.8 mg/l
6 Stunden	0.4 mg/l
8 Stunden	0.2 mg/l

BEISPIEL 5

Kapseln von 40-mesh (420  $\mu$ m) Äthylzellulose verkapselten Aspirins wurden nach dem in U.S. Patent No. 3,155,590 beschriebenen Koazervierungsverfahren aufbereitet. 8.0 g der Kapseln wurden 100 g einer 2%igen Lösung von Zelluloseazetatphthalat in einer 1%igen wässrigen Lösung von  $\text{KNaHPO}_4$  zugesetzt und rührbewegt bei 55°C. Während des Rührens wurden 20 ml einer 20%igen wässrigen Natriumsulfat-Lösung in 30 Sekunden dem System zugeführt. Unmittelbar nachfolgend wurden tropfenweise 40 ml 20%-iges wässriges Natriumsulfat innerhalb von 4.5 Minuten zugeführt. Die Koazervierung ergab eine Beschichtung der mit Äthylzellulose verkapselten Aspirin-Kapseln mit einer Außenwandung mit Zelluloseazetatphthalat in einem Gewichtsverhältnis von 4:1. Die die Außenwandige bildende enterische Beschichtung wurde fixiert durch die Zugabe von 5 ml 14%igen HOAc in 1 Minute. Die daraus resultierenden doppelwandig beschichteten Kapseln wurden mit 2%iger HOAc gewaschen und dann für eine Stunde auf einem 60mesh (250  $\mu$ m)-Sieb in einem Wirbelschichttrockner getrocknet.

Es wurden Untersuchungen vorgenommen, um den optimalen Ansatz für eine 8-stündige verzögerte Freigabe des Medikaments unter Einsatz des doppelwandig beschichteten Aspirins dieses Beispiels vorzubestimmen. Es wurde ermittelt, daß hier zu bevorzugen sind 480 mg unbeschichteten Aspirins und 495 mg Aspirin mit Zelluloseazetatphthalat in einem Gewichtsverhältnis von 4:1 verkapselt in Äthyl-



zellulose-Aspirinkapseln in einem Gewichtsverhältnis von 8:1. Der optimale Ansatz wurde bestimmt durch Auswahl der Kombination, welche die Blutkurve mit der bestmöglichst kleinsten Fehlerquadratkurve hatte, passend zu einer 30 mg/Liter Blutkonzentration.

Die rechnerisch vorbestimmte Blutkurve für den optimalen Ansatz ist aus der nachfolgenden Tabelle VIII ersichtlich.

TABELLE VIII  
975 mg unbeschichtetes Aspirin/doppelwandige Beschichtung  
Aspirinmischung

ZEITDAUER nach	BLUT ASA KONZENTRATION (mg/l)
1 Stunde	25
2 Stunden	29
3 Stunden	30
4 Stunden	34
5 Stunden	33
6 Stunden	33
7 Stunden	25
8 Stunden	20

BEISPIEL 6

Dieses Beispiel veranschaulicht den Ansatz der doppelwandigen Mikrokapseln der dieser Erfindung mittels einer Spritzbeschichtungs-Technik.

800 g eines granulierten Aspirins (Asagran 1640, Monsanto) wurden in die Wurster-Schale einer Uniglatt Wirbelschichtbett-Spritzbeschichtungsmaschine gegeben. Die innere mikrokapselförmige Wandung wurde durch Aufspritzen einer Dispersion von 200 g Aquacoat, einer wässrigen Äthylzellulose-Dispersion (FMC Corporation), 14.4 g Myvacet 9-40 azetyliertes Monoglyzeride (Eastman Chemical Products) und Wasser zur Verdünnung der soliden Bestandteile auf 20% des Ge-

wichts der Dispersion aufgetragen. 221 g der Dispersion wurden auf das Aspirin als Umhüllung der Mikrokapseln mit einem Gewichtsverhältnis von 19:1 aufgetragen.

Die äußere Wandung der Mikrokapseln wurde ebenfalls durch Aufspritzen aufgetragen. Die zweite Beschichtungsdispersion wurde aufbereitet, in dem 218 g Wasser, langsam rührbewegt, in einem Blender, 12 g Talg (2755 Lo-micron Talc USP, Whittaker), 0.75 g Antischaummittel (Medical Antifoam AF Emulsion Dow Corning) und eine Lösung von 10 g Polyäthylenglykol 8000 (Baker) und 2 g Polyäthylenglykol 1000 (Baker) in 108 ml Wasser, zugesetzt wurden. Der Blender wurde dann mit hoher Geschwindigkeit für eine Minute in Betrieb gesetzt. Diese Suspension wurde danach in 120 g Eudragid L 30 D wässrige Akrylharz-Dispersion (Rohm Pharma) gegossen. 209 g dieser Dispersion wurden dann auf 600 g Äthylzellulose-verkapseltes Aspirin aufgespritzt zur Umhüllung der doppelwandigen Mikrokapseln mit einer Äthylen-Aspirin-Mikrokapsel in einem Gewichtsverhältnis dieser enterischen Beschichtung von 19:1.

Das gleiche Korb-Auflösungsverfahren, wie in Verbindung mit den Daten der Tabellen I-A und I-B verwendet, wurde zur Untersuchung der doppelwandigen Mikrokapseln dieses Beispiels angewandt. Die einzelnen Daten der Tests an den doppelwandigen Mikrokapseln dieses Beispiels sind aus den Tabellen IX-A und IX-B ersichtlich. Die Tabelle IX-A zeigt, daß die äußere Wandung wirksam Auflösung (und damit Medikament-Freigabe) im pH 1.1-Puffer ausschließt. Wie bereits vorhergehend erläutert, simuliert der pH 1.1-Puffer die Bedingungen im Magen. Die Tabelle IX-B zeigt, daß hier das Aspirin im pH 7.5-Puffer gesteuert ab- oder freigegeben wird, wobei der pH 7.5-Puffer die Bedingungen in den Därmen simuliert.

TABELLE IX A  
pH 1.1 HCl/NaCl-Puffer  
Doppelwandige Mikrokapseln aufbereitet durch Spritzbeschichtung

ZEITABLAUF nach	AUFGELOST in %
1 Stunde	< 5
2 Stunden	< 5

TABELLE IX B  
pH 7.5 Phosphat-Puffer  
Doppelwandige Mikrokapseln aufbereitet durch Spritzbeschichtung

ZEITABLAUF nach	AUFGELOST (in %)
1 Stunde	23
2 Stunden	35
4 Stunden	52

### P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Arzneimittel mit verzögerter Freigabe, g e k e n n z e i c h n e t d u r c h eine kombinierende Mischung von -

a) einem unbeschichteten oder einwandigen wasserlöslichen Medikament und

b) Mikrokapseln eines doppelwandig umhüllten Arzneimittels, bestehend aus einem Kern dieses Medikaments in feinkörniger Form, wobei dieser feinkörnige Kern mit einer mikrokapselförmigen, die Freigabe steuernden inneren Umhüllung in einem Gewichtsverhältnis des Medikaments zu der Umhüllung von 2:1 bis 20:1 beschichtet ist, und diese die innere Wandung bildende freigabesteuernde mikrokapselförmige Umhüllung eine ist, die sich nicht sogleich in den Därmen auflöst oder sofort dispergiert, sondern die Freigabe des Medikaments durch die mikrokapselförmige Umhüllung hindurch erlaubt, und wobei die die Umhüllung des Medikaments ausbildende innere Wandung als äußere Wandung eine enterische Umhüllung oder Beschichtung in einem Gewichtsverhältnis der inneren Hülle zur äußeren Hülle von 4:1 bis 12:1 aufweist, und die die äußere Wandung ausbildende enterische Umhüllung eine ist, die sich nicht sofort im Magen auflöst oder dispergiert, sondern sich erst in den Därmen auflöst oder dispergiert, wodurch das doppelwandig umhüllte Arzneimittel das Kern-Medikament in einer adequaten Dosis über einen Zeitraum von 8 und mehr Stunden langsam in den Därmen freigibt.

2. Arzneimittel mit verzögerter Freigabe nach Anspruch 1, d a - d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß die freigabesteuernde innere Umhüllung aus Äthylzellulose, Hydroxypropylzellulose oder Carboxymethylzellulose besteht.

3. Arzneimittel mit verzögerter Freigabe, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t, daß die äußere enterische Umhüllung aus Zelluloseazetatphthalat, Hydroxypropylmethyl-Zellulosephthalat, Polyvinylazetatphthalat, Hydroxyäthyl-Äthylzellulosephthalat, Zelluloseazetat-Tetrahydrophthalat, Acrylharz, Schellack oder Wachs besteht.

4. Arzneimittel mit verzögerter Freigabe nach einem der vorhergehenden Ansprüche, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß das Medikament ausgewählt ist aus Aspirin, Acetaminophen, Dextrometorphan-Hydrobromid, Disopyramidphosphat und Furosemid.

5. Arzneimittel mit verzögerter Freigabe nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Medikament ein feinkörniges Aspirin, die freigabesteuernde mikrokapselförmige innere Umhüllung Äthylzellulose, und die äußere enterische Umhüllung Zelluloseazetatphthalat ist.

6. Arzneimittel mit verzögerter Freigabe nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das unbeschichtete Aspirin in einer Menge von 400-600 mg und das doppelwandig umhüllte Aspirin in einer Menge von 400-600 mg vorhanden ist.

7. Arzneimittel mit verzögerter Freigabe nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das unbeschichtete Aspirin in einer Menge von 325-425 mg und das doppelwandig umhüllte Aspirin in einer Menge von 875-975 mg vorhanden ist.

8. Arzneimittel mit verzögerter Freigabe, gekennzeichnet durch Mikrokapseln eines doppelwandig umhüllten Medikaments, mit -

einem Kern aus einem wasserlöslichen Medikament in feinkörniger Form,

einer mikrokapselförmigen die Freigabe steuernden inneren Umhüllung, ausgewählt aus Äthylzellulose, und Beimischungen derselben, aufgetragen auf dieses feinkörnige Kernmedikament in einem Gewichtsverhältnis des Medikaments zur mikrokapselförmigen freigabesteuernden inneren Umhüllung von 2:2 bis 20:1, und

einer äußeren enterischen Umhüllung, aufgetragen auf die innere Umhüllung des Medikaments, ausgewählt aus Zelluloseazetatphthalat, Schellack, Wachs und Phthalat- oder Polyphthalatestern von filmbildenden Polymerisaten in einem Gewichtsverhältnis des inneren umhüllten Medikaments zur äußeren enterischen Umhüllung von 4:1 bis 12:1, wodurch das doppelwandig umhüllte Arzneimittel das Kernmedikament in einer adequaten Dosis über einen Zeitraum von 8 und mehr Stunden langsam in den Därmen freigibt.

9. Doppelwandig umhülltes Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Kernmedikament ausgewählt ist aus Aspirin, Acetaminophen, Dextrometorphan-Hydrobromid, Disopyramidphosphat und Furosemid.

10. Doppelwandig umhülltes Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Kernmedikament ein feinkörniges Aspirin ist.

11. Doppelwandig umhülltes Arzneimittel nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die äussere enterische Umhüllung aus mikrokapselförmigen Zelluloseazetatphthalat besteht.

12. Doppelwandig umhülltes Arzneimittel nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die freigabesteuernde mikrokapselförmige innere Umhüllung aus Äthylzellulose besteht.

13. Verfahren zur Aufbereitung eines Arzneimittels mit verzögerter Freigabe, gekennzeichnet durch -

a) Zuführung des mit Äthylzellulose verkapselten feinkörnigen Aspirins, in einem Gewichtsverhältnis des Aspirins zur Äthylzellulose von 2:1 bis 20:1, zu einer aufgelösten Zelluloseazetatphthalat enthaltenden Lösung, in einem Gewichtsverhältnis des mit Äthylzellulose verkapselten Aspirins zum Zelluloseazetatphthalat von 4:1 bis 12:1;

b) Zusätzen eines phasentrennenden Primäragens, wodurch Koazervation eintritt und ein doppelwandig umhülltes Aspirin mit einer inneren Umhüllung aus Äthylzellulose und einer äußeren Umhüllung aus Zelluloseazetatphthalat erzeugt wird;

c) Härtung der aus Zelluloseazetatphthalat bestehenden äußeren Umhüllung;

d) Waschen und Trocknen des doppelwandig umhüllten Aspirins, und

e) Mischen des doppelwandig umhüllten Aspirins mit unbeschichtetem Aspirin.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Zelluloseazetatphthalat enthaltende Lösung bei einem pH-Wert größer als 5.5 gepuffert ist.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das phasentrennende Primäragens 10-40%iges wässriges Natriumsulfat ist.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Härter Essigsäure ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert beim Zusätzen des Härters unter 4 reduziert wird.

THIS PAGE BLANK (USPTO)